



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07K 7/08, 1/107, A61K 38/10	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/27110 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Juni 1998 (25.06.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/07090 (22) Internationales Anmeldedatum: 17. Dezember 1997 (17.12.97) (30) Prioritätsdaten: 196 52 586.1 17. Dezember 1996 (17.12.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBF) [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜHLRADT, Peter, F. [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). (74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: DIHYDROXYPROPYL CYSTEINE PEPTIDE AND AGENT CONTAINING THIS PEPTIDE (54) Bezeichnung: DHC-PEPTID UND DIESES ENTHALTENDES MITTEL (57) Abstract <p>The invention relates to an S-(2,3-dihydroxypropyl)-cysteine peptide with two long-chain fatty acids connected in ester fashion to the dihydroxypropyl group and the following sequence: DhcGN NDE SNI SFK EK. The invention relates furthermore to an agent containing a certain quantity of the afore-mentioned peptide.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft ein S-(2,3-Dihydroxypropyl)-cystein-peptid mit zwei esterartig gebundenen langkettigen Fettsäuren an der Dihydroxypropylgruppe und der folgenden Sequenz: DhcGN NDE SNI SFK EK. Die Erfindung betrifft ferner ein Mittel mit einem Gehalt an dem genannten Peptid.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

DHC-PEPTID UND DIESES ENTHALTENDES MITTEL

Die makrophagenstimulierende Wirkung von Mykoplasmen ist seit längerer Zeit bekannt; vgl. Loewenstein et al. in Cellular Immunology, 77 (1983) 290-297. Es ist auch vermutet und formal bewiesen worden, daß Lipoproteine aus Mykoplasmen eine derartige Wirkung zeigen; vgl. Herbelin et al. in Infect. Immun., 62 (1994) 4690-4694 und Mühlradt et al. in Biochemistry, 35 (1996) 7781-7786. Lipoproteine aus Gram-negativen Bakterien und Analoga dieser Lipoproteine sind ebenfalls Immunmodulatoren und speziell als Makrophagenaktivatoren beschrieben worden; vgl. Melchers et al. in J. Exp. Med., 142 (1975) 473-482 und Hoffmann et al. in Immunobiol., 177 (1988) 158-170. Diese Spezies von Lipoproteinen tragen N-terminal eine S-(2,3-Dihydroxypropyl)-cystein-Gruppe (Dhc) mit drei langkettigen Fettsäuren, von denen zwei esterartig und eine amidartig gebunden ist.

Lipoproteine und synthetische Lipopeptidanaloga zeigen eine halbmaximale Wirkkonzentration ($\text{Max}/2$) von etwa 10^{-7} M; vgl. Melchers et al. in J. Exp. Med., 142 (1975) 473-482 und Hoffmann et al. in Biol. Chem. Hoppe Seyler, 370 (1989) 575-582.

- 2 -

Synthetische Analoga ohne die Amidfettsäure zeigen eine halbmaximale Wirkkonzentration (Max/2) von etwa 10^{-8} M; vgl. Metzger et al. in J. Peptide Scie., 3 (1995) 184-190. Ferner hat Baschang in Tetrahedron, 45 (1989) 6331-6360, 6352 ein mit Taurin modifiziertes Lipopeptid (Na-Sulfonat; CGP-31 362) beschrieben, das nach Dong et al. in J. Exp. Med., 177 (1993) 1071-1077 noch bei 1 bis 10 ng/ml bzw. 1 bis 10×10^{-9} M makrophagenaktivierend ist. Schließlich beschreiben Metzger et al. in J. Peptide Scie., 3 (1995) 184-190 ein Dhc-Peptid mit der Aminosäuresequenz CFE PPP ATT T, wobei an die 2,3-Dihydroxypropylgruppe zwei Palmitoylgruppen gebunden sind. Die halbmaximale Wirkkonzentration (Max/2) dieses bekannten Peptids beträgt 16 ng/ml bzw. 10×10^{-9} M.

Es besteht jedoch weiterhin ein Bedürfnis nach wirksamen Lipopeptiden.

Erfindungsgemäß wird nun ein S-(2,3-Dihydroxypropyl)-cysteinpeptid mit zwei esterartig an die Dehydroxypropylgruppe gebundenen Fettsäuren, die gleich oder verschieden sein können, vorgeschlagen, wobei das Peptid die folgende Aminosäuresequenz (I):

DhcGN NDE SNI SFK EK

(I) bzw.

Dhcys Gly Asn Asn Asp Gln Ser Asn Ile Ser Phe Lys

Gln Lys

oder eine Aminosäuresequenz aufweist, die mit der Sequenz (I) mit der Ausnahme identisch ist, das N-terminal die 2 Aminosäuren an Positionen 2 und gegebenenfalls 3 fehlen und/oder C-terminal 1 bis 2 Aminosäuren deletiert sind.

Erfindungsgemäß können die beiden Fettsäurereste die Formel R-CO- besitzen, wobei R ein C₇₋₂₅-Alkyl-, C₇₋₂₅-Alkenyl- oder C₇₋₂₅-Akinylrest ist, wobei ungesättigte Reste vorzugsweise in cis-

Konfiguration vorliegen. Beispiele für C₇₋₂₅-Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyreste sind C₁₆- und C₁₈-Reste.

Erfindungsgemäß wird ferner ein Mittel mit einem Gehalt an einem S-(2,3-Dihydroxypropyl)-cystein-peptid gemäß der Erfindung mit einem üblichen Träger und/oder Hilfsmittel vorgesehen. Das erfindungsgemäße Mittel kann zur Stimulierung der Antikörper-Synthese, zur Vorbeugung gegen Infektionen (anti-infective activity), als Immunostimulanz gegen Tumoren, zur Aktivierung von Makrophagen, zur Ausbildung von Toleranz gegenüber Endotoxin bzw. bei septischem Schock, insbesondere bei Gram-negativen Bakterien oder als Vakzin-Adjuvanz (Beimischung zu einem Vakzin) verwendet werden.

Erfindungsgemäß lassen sich S-(2,3-Dihydroxypropyl)-cystein-peptide vollsynthetisch herstellen. Der Fachmann kann dabei in Analogie zum angeführten Stand der Technik vorgehen. Verwiesen sei auch auf die DE 35 46 150 A1, DE 37 00 173 A1, DE 38 13 821 A1, DE 41 19 856 A1 und DE 43 29 309 A1.

Nachstehend wird die Erfindung an einem Beispiel näher erläutert.

Beispiel

Das Lipopeptid wird aus *Mycoplasma fermentans* (beispielsweise PG18) präpariert. Die Isolierung des Lipopeptids aus Mykoplasmen erfolgt durch den folgenden bekannten Trennungsgang (Mühlradt et al. in Biochemistry, 35 (1996) 7781-7786).

- (i) Die Delipidierung der Mykoplasmen mit Chloroform/Methanol.
- (ii) Extraktion der delipidierten Mykoplasmen mit heißem 25 mM Octylglucosid.
- (iii) Dialyse dieses Detergens-Extraktes.
- (iv) Konzentrieren des Extraktes durch Gefriertrocknung.

(v) Umkehrphasen-Chromatographie auf einer C8-Säule mit einem Wasser/2-Propanol-Gradienten.

Die Detektion der biologischen Aktivität erfolgt, indem man Nitrit und Nitrat als Folgeprodukte von Stickstoffmonoxid mißt, das bei Stimulation von interferonbehandelten murinen Peritonealmakrophagen freigesetzt wird.

Der Wirkstoff ist ein S-(2,3-Dihydroxypropyl)-cystein-peptid mit zwei esterartig gebundenen langkettigen Fettsäuren (C16:0 und C18:0/C18:1) an der Dihydroxypropylgruppe und mit der folgenden Sequenz:

Dhc-GNN DES NIS FKE K. Das häufigste Molekulargewicht beträgt 2164. Daneben können Varianten ermittelt werden, die sich durch unterschiedliche Fettsäuren und durch ein um zwei Aminosäuren C-terminal verkürztes Peptid auszeichnen.

Die Substanz besitzt die Eigenschaft, Makrophagen von Mäusen und Menschen zur Freisetzung von Zytokinen und Prostaglandinen zu stimulieren, und zwar mit allen Konsequenzen der indirekten Stimulation von T- und B-Lymphozyten; vgl. Mühlradt et al. in Infect. Immun., 59 (1991) 3962-3968 und Feng & Lo in Infect. Immun., 62 (1994) 3916-3921. Ihre halbmaximale Wirkkonzentration (Max/2) beträgt 20 pg/ml bzw. 10^{-11} M im Maussystem. Diese Wirkkonzentration ist um den Faktor 10^2 bis 10^3 geringer als die entsprechenden bekannten Konzentrationen ähnlicher natürlicher oder synthetischer Lipopeptide.

Patentansprüche

1. S-(2,3-Dihydroxypropyl)-cystein-peptid mit zwei esterartig an die Dihydroxypropylgruppe gebundenen Fettsäuren, die gleich oder verschieden sein können, wobei das Peptid die folgende Aminosäuresequenz (I):

DhcGN NDE SNI SFK EK

oder eine Aminosäuresequenz aufweist, die mit der Sequenz (I) mit der Ausnahme identisch ist, daß N-terminal die Aminosäuren an Positionen 2 und gegebenenfalls 3 fehlen und/oder C-terminal 1 bis 2 Aminosäuren deletiert sind.

2. S-(2,3-Dihydroxypropyl)-cystein-peptid nach Anspruch 1, dadurch *gekennzeichnet*, daß die beiden Fettsäurereste die Formel R-CO- besitzen, wobei R eine C₇₋₂₅-Alkyl-, C₇₋₂₅-Alkenyl- oder

- 6 -

C7-25-Alkynylgruppe ist, wobei ungesättigte Reste vorzugsweise in cis-Konfiguration vorliegen.

3. Mittel mit einem Gehalt an einem S-(2,3-Dihydroxypropyl)-cystein-peptid gemäß Anspruch 1 oder 2 neben einem üblichen Träger und/oder Hilfsmittel.

4. Mittel nach Anspruch 3 zur Stimulierung der Antikörper-Synthese.

5. Mittel nach Anspruch 3 zur Vorbeugung gegen Infektionen (anti-infective activity).

6. Mittel nach Anspruch 3 zur Immunostimulanz gegen Tumoren.

7. Mittel nach Anspruch 3 zur Aktivierung von Makrophagen.

8. Mittel nach Anspruch 3 zur Ausbildung von Toleranz gegenüber Endotoxinen (septischer Schock), insbesondere bei Gram-negativen Bakterien.

9. Mittel nach Anspruch 3 als Vakzin-Adjuvanz (Beimischung zu einem Vakzin).

10. Mittel nach Anspruch 3 für kurzfristigen Schutz vor Infektionen, insbesondere Crowding Disease, bei Tieren, insbesondere Vieh, Nutz- oder Haustieren.

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07K 7/08, 1/107, A61K 38/10		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/27110 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Juni 1998 (25.06.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/07090 (22) Internationales Anmeldedatum: 17. Dezember 1997 (17.12.97) (30) Prioritätsdaten: 196 52 586.1 17. Dezember 1996 (17.12.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBF) [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜHLRADT, Peter, F. [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). (74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe- richts: 11. September 1998 (11.09.98)	

(54) Title: DIHYDROXYPROPYL CYSTEINE PEPTIDE AND AGENT CONTAINING THIS PEPTIDE

(54) Bezeichnung: DHC-PEPTID UND DIESES ENTHALTENDES MITTEL

(57) Abstract

The invention relates to an S-(2,3-dihydroxypropyl)-cysteine peptide with two long-chain fatty acids connected in ester fashion to the dihydroxypropyl group and the following sequence: DhcGN NDE SNI SFK EK. The invention relates furthermore to an agent containing a certain quantity of the afore-mentioned peptide.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein S-(2,3-Dihydroxypropyl)-cystein-peptid mit zwei esterartig gebundenen langkettigen Fettsäuren an der Dihydroxypropylgruppe und der folgenden Sequenz: DhcGN NDE SNI SFK EK. Die Erfindung betrifft ferner ein Mittel mit einem Gehalt an dem genannten Peptid.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/07090

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07K7/08 C07K1/107 A61K38/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>P. MÜHLRADT ET AL.: "Identification of S-(2,3-dihydroxypropyl)cystein in a Macrophage-activating lipopeptide from Mycoplasma fermentans" BIOCHEMISTRY, vol. 35, 18 June 1996, pages 7781-7786, XP002070516 cited in the application see the whole document see page 7781, column 2 - page 7782, column 1</p> <p style="text-align: center;">--- -/-</p>	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 July 1998

Date of mailing of the international search report

21/07/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cervigni, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. .ational Application No

PCT/EP 97/07090

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	R.E. HALL ET AL: "cDNA and genomic cloning and expression of the p48 monocytic differentiation/activation factor, a mycoplasma fermentans gene product" BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 319, no. 3, 1996, pages 919-927, XP002070517 see the whole document see page 926, column 2 5MF: seq 27-39 see figure 2 ----	1-10
Y	EP 0 519 327 A (HOECHST AG) 23 December 1992 see the whole document ----	1-10
Y	WO 96 16987 A (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD ;KAWAKITA MAKOTO (JP); MATSUZAKI HIRO) 6 June 1996 see page 26 ----	1-10
A	MELCHERS F ET AL: "THE LIPOPROTEIN OF THE OUTER MEMBRANE OF ESCHERICHIA COLI: A B-LYMPHOCYTE MITOGEN" JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, vol. 142, no. 2, 1 August 1975, pages 473-482, XP000574934 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. ational Application No

PCT/EP 97/07090

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0519327 A	23-12-1992	DE 4119856 A JP 5186419 A US 5700910 A	24-12-1992 27-07-1993 23-12-1997
WO 9616987 A	06-06-1996	AU 3994095 A CA 2206496 A EP 0801076 A JP 9188697 A	19-06-1996 06-06-1996 15-10-1997 22-07-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/07090

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07K7/08 C07K1/107 A61K38/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07K A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	P. MÜHLRADT ET AL.: "Identification of S-(2,3-dihydroxypropyl)cystein in a Macrophage-activating lipopeptide from Mycoplasma fermentans" BIOCHEMISTRY, Bd. 35, 18. Juni 1996, Seiten 7781-7786, XP002070516 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument siehe Seite 7781, Spalte 2 - Seite 7782, Spalte 1 --- -/--	1-10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Juli 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21/07/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cervigni, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/07090

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	R.E. HALL ET AL: "cDNA and genomic cloning and expression of the p48 monocytic differentiation/activation factor, a mycoplasma fermentans gene product" BIOCHEMICAL JOURNAL, Bd. 319, Nr. 3, 1996, Seiten 919-927, XP002070517 siehe das ganze Dokument siehe Seite 926, Spalte 2 SMF: seq 27-39 siehe Abbildung 2 ----	1-10
Y	EP 0 519 327 A (HOECHST AG) 23.Dezember 1992 siehe das ganze Dokument ----	1-10
Y	WO 96.16987 A (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD ;KAWAKITA MAKOTO (JP); MATSUZAKI HIRO) 6.Juni 1996 siehe Seite 26 ----	1-10
A	MELCHERS F ET AL: "THE LIPOPROTEIN OF THE OUTER MEMBRANE OF ESCHERICHIA COLI: A B-LYMPHOCYTE MITOGEN" JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, Bd. 142, Nr. 2, 1.August 1975, Seiten 473-482, XP000574934 -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/07090

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0519327 A	23-12-1992	DE 4119856 A	24-12-1992
		JP 5186419 A	27-07-1993
		US 5700910 A	23-12-1997
WO 9616987 A	06-06-1996	AU 3994095 A	19-06-1996
		CA 2206496 A	06-06-1996
		EP 0801076 A	15-10-1997
		JP 9188697 A	22-07-1997

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)